

49792a

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.1-089-06:616.94:615.37(043.3)

УДК 616.1-089:615.37

В 94

**ВЫХРИСТЕНКО  
КИРИЛЛ СЕРГЕЕВИЧ**

**ИММУНОКОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ  
ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИЕЙ ПРИ ИСКУССТВЕННОМ  
КРОВООБРАЩЕНИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Витебск, 2016

УНС

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИК	Аппарат искусственного кровообращения
ГКП	Гемокарбоперфузия
ИК	Искусственное кровообращение
ИЛ	Интерлейкины
ИФА	Иммуноферментный анализ
РС	Работающее сердце
ИНФ $\gamma$	Интерферон $\gamma$
СВО	Системный воспалительный ответ
CD	Кластеры дифференцировки

Библиотека ВГМУ



## ВВЕДЕНИЕ

Системный воспалительный ответ (СВО) и сепсис остаются серьезной медицинской проблемой. СВО может развиваться у многих пациентов без сепсиса и даже без инфекции вообще. В то же время у некоторых пациентов с сепсисом и органной недостаточностью не выявляются критерии системного воспалительного ответа [Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., 2016]. СВО является ответом на инфекцию или другой флогогенный стимул (травма, операция, химическое, физическое воздействие и др.). Одним из таких стимулов является оперативное вмешательство на сердце.

В Республике Беларусь ежегодно нуждаются в операции коронарного шунтирования 4,5 тыс. пациентов, в хирургической коррекции приобретенных пороков сердца - 1,5 тыс., врожденных пороков сердца - 1 тыс. пациентов, требуется проведение 50-70 трансплантаций сердца [<http://cardio.by/>]. Значимая часть оперативных вмешательств на сердце невозможна без применения искусственного кровообращения (ИК). Метод ИК, несмотря на значительный клинический опыт его применения, остается не безопасным для пациента, поскольку может провоцировать запуск ряда патологических процессов, в том числе, связанных с чрезмерной активацией системы иммунитета. Одним из негативных аспектов использования ИК является инициация общей воспалительной реакции вплоть до развития системного воспалительного ответа [Ascione R., Lloyd C.T., Underwood M.J., 2000].

Системное воспаление - типовой мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении, характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [Bone R. C., 1992]. Воспалительный ответ на ИК опосредуется образованием цитотоксических компонентов, активацией системы комплемента, нейтрофилов, моноцитов, которые в совокупности вызывают клеточное и органное повреждение. Нарушение функции эндотелиальных клеток во время ИК приводит к повышенной капиллярной проницаемости, увеличению внеклеточного пространства и интерстициальному отеку, органной дисфункции [Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Василенко И.И., 2013]. Степень проявлений СВО варьирует, но вне зависимости от этого является потенциально опасной для пациента [Rubens F.D., Mesana T., 2004]. Чрезмерная СВО может быть причиной многих осложнений в послеоперационном периоде, наиболее тяжелым из которых является полиорганная недостаточность [Cameron D., 1996].

В связи с этим актуальным является изучение характера развития и особенностей иммунопатогенеза СВО при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения, а также разработка методов иммунокоррекции данной патологии.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь с крупными научными программами и темами**

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 г. № 585 (пункт 4 «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий», подпункт 4.2. «Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний»).

Диссертация является частью темы научно-исследовательской работы кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета «Патогенез, диагностика, лечение и профилактика аллергических и иммунодефицитных болезней», зарегистрированной в Центре государственной регистрации научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ Республики Беларусь, № 20130877 от 13.03.2013 г.

### **Цель и задачи исследования**

*Цель работы:* разработка и оценка эффективности метода иммунокоррекции системного воспалительного ответа гемокарбоперфузией при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения у кардиохирургических пациентов.

#### *Задачи исследования:*

1. Оценить иммунный статус (субпопуляции лимфоцитов, уровни цитокинов и комплемента, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах) пациентов в ранние сроки (1-6 сутки) после операции на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения.
2. Разработать и клинически апробировать метод экстракорпоральной иммунокоррекции системного воспалительного ответа - гемокарбоперфузию (ГКП) при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения.



3. Оценить клинико-иммунологическую эффективность и безопасность интраоперационной гемокарбоперфузии у кардиохирургических пациентов.

4. Провести сравнительный анализ изменений клинического и иммунного статуса кардиохирургических пациентов при операциях на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения, в том числе, с применением интраоперационной гемокарбоперфузии.

*Объект исследования:* кардиохирургические пациенты.

*Предмет исследования:* клинические и иммунологические показатели, полученные при исследовании состояния кардиохирургических пациентов.

### **Научная новизна**

Впервые проведена сравнительная оценка клинического и иммунного статуса пациентов в ранние сроки (1-6 сутки) после операции на работающем сердце и в условиях ИК, что углубило представления о механизмах развития нарушений, связанных с операцией на сердце и установило их преобладание в группе ИК.

Впервые разработан и клинически апробирован метод иммунокоррекции последствий хирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения, заключающийся в интраоперационном проведении сеанса гемокарбоперфузии. Установлена клинико-иммунологическая эффективность и безопасность данного метода.

Впервые обосновано применение интраоперационной гемокарбоперфузии у кардиохирургических пациентов во время ИК на основании динамики клинико-иммунологических показателей.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Операции реваскуляризации миокарда и/или клапанной коррекции, выполненные на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения, приводят к изменениям показателей системы иммунитета: лейкоцитозу и палочкоядерному сдвигу, изменению количества CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> клеток, концентраций C3 и C4 компонентов комплемента, концентраций интерлейкина (ИЛ) -2, ИЛ-6, уровня лейкоцитарного адгезина CD11b<sup>+</sup> и развитию системного воспаления.

2. Использование гемокарбоперфузии во время искусственного кровообращения снижает клинические проявления синдрома воспалительного ответа у пациентов при выполнении реваскуляризации миокарда и/или клапанной коррекции.

3. Использование гемокарбоперфузии во время искусственного кровообращения оказывает иммунокорректирующий эффект на клеточное звено системы иммунитета посредством уменьшения количества CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>,

CD4+CD25+, CD8+CD25+, CD25+, CD11b+ клеток, увеличения количества CD19+ клеток.

4. Интраоперационная гемокарбоперфузия в условиях искусственного кровообращения уменьшает концентрацию С3 компонента комплемента, снижает уровень ИЛ-2, увеличивает уровень ИЛ-6.

### **Личный вклад соискателя**

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием. Автором самостоятельно выполнена патентно-информационная проработка темы, разработана первичная учетная документация. Постановка проблемы, формулирование цели, задач и дизайна исследования проведены совместно с научным руководителем, к.м.н., доцентом О.В. Смирновой. Диссертант лично проводил отбор пациентов, их клиническое, функциональное и иммунологическое обследование с технической помощью сотрудников УЗ «Витебская областная клиническая больница» и иммунологического отдела научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Совместно с научным консультантом разработан метод вторичной профилактики последствий хирургических вмешательств, связанных с операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения. Диссертант лично осуществлял сбор и анализ медицинской документации, динамическое наблюдение за пациентами и их обследование, статистическую обработку материалов, анализ результатов и их изложение.

Личный вклад соискателя в научные результаты, вошедшие в диссертацию, составляет 80%, в публикациях автором написано 3,05 авторских листа.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались:

- на Международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Москва, 15 июля 2014 г.);
- на дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации 2014»;
- на 67-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (23 – 24 апреля 2015 г., г. Витебск).

По материалам диссертационного исследования подготовлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод вторичной профилактики последствий хирургических вмешательств, связанных с операцией на сердце в условиях искусственного

кровообращения» (утверждена 18.06.2015 г. рег.№ 047-0615; соавторы Выхристенко К.С., Смирнова О.В., Зеньков А.А., Концевой А.В., Тимкин И.С., Жукова О.Э., Конопелько О.В.).

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс УЗ «Витебская областная клиническая больница» (2 акта внедрения), а также в учебный процесс и научную деятельность кафедр УО «Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета» (2 акта внедрения).

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертационной работы опубликованы 7 печатных работ (3,05 авторских листа), в том числе 4 научные статьи в журналах Республики Беларусь и Российской Федерации (2,35 авторских листа), входящих в перечень, рекомендованный ВАК Республики Беларусь, которые соответствуют требованиям п.18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 3 статьи в сборниках научных трудов материалов конференций и съездов (0,7 авторских листа), 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь (0,1 авторских листа).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, библиографического списка использованных источников и собственных публикаций, приложений. Список использованных источников включает 139 публикаций, из которых 23 русскоязычных, 116 иностранных. Работа иллюстрирована 4 рисунками, содержит 49 таблиц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено по протоколу открытого проспективного исследования в параллельных группах. Работа одобрена локальным этическим комитетом УЗ «Витебская областная клиническая больница», протокол №10а, от 4.04.2012 г. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Общий дизайн исследования составлен согласно его целям и задачам. Исследование включало выполнение нескольких этапов:

1. Оценка клинических изменений и показателей иммунного статуса пациентов в ранние сроки после операции на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения.

2. Оценка клинико-лабораторной эффективности и безопасности интраоперационной гемокарбоперфузии в условиях ИК у кардиохирургических пациентов.

3. Проведение сравнительного анализа показателей иммунного статуса пациентов при операциях на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения, в том числе, с применением интраоперационной гемокарбоперфузии.

В проведенное исследование пациенты отобраны согласно следующим критериям включения и исключения.

*Критерии включения:*

- пациенты с заболеваниями сердца, требующими хирургического вмешательства: реваскуляризации миокарда и/или клапанной коррекции.

*Критерии исключения:*

- наличие инфекционного процесса;
- наличие не устраненного источника интоксикации;
- послеоперационные хирургические осложнения;
- случаи, требующие повторного оперативного вмешательства;
- интра- и послеоперационные гемотрансфузии.

*Клиническая оценка состояния пациентов.* Для оценки степени тяжести органной недостаточности пациентов была использована шкала SOFA (The Sepsis-related Organ Failure Assessment Score). Шкала была разработана и принята Рабочей группой по проблемам, связанным с сепсисом Европейского общества интенсивной терапии в 1994 году и доработана в 1999 году. Сейчас SOFA расшифровывается как Sequential Organ Failure Assessment Score (последовательная шкала органной недостаточности), используется для оценки тяжести состояния пациентов реанимационных отделений и прогнозирования исходов заболевания [J. L. Vincent [et al.], 1998]. Минимальное значение показателя по шкале 0 баллов, максимальное - 24 баллам, большее количество баллов соответствует большей полиорганной дисфункции и летальности.

Для оценки работы нервной и сердечно-сосудистой систем применяли шкалу Глазго, которая отображает нарушение сознания, реакцию открывания глаз, речевые и двигательные реакции в баллах (минимальный балл- 0, максимальный – 15 – наилучший результат).

Для оценки состояния функции дыхания применяли респираторный индекс, рассчитываемый как отношение парциального давления кислорода артериальной крови к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе ( $PaO_2/FiO_2$ ).

При оценке состояния сердечно-сосудистой системы использовали сердечный индекс - отношение произведения частоты сердечных сокращений и центрального венозного давления, выраженного в мм.рт.ст, к среднему артериальному давлению.

Оценивали данные общеклинических анализов, выполненных по стандартным методикам.

Учитывали объем послеоперационной кровопотери за первые сутки послеоперационного периода, наличие жидкости в плевральных полостях, возникновение послеоперационных инфекционных осложнений. Проводили мониторинг электрокардиограммы.

*Иммунологические исследования.* Забор крови пациентов осуществляли из периферического системного кровотока до операции, на утро первых суток после вмешательства и на пятые-шестые сутки после операции.

Определение уровней цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, интерферон-γ (ИНФ-γ)), С3 и С4 компонентов комплемента в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Республика Беларусь), наборов производства ООО «Цитокин» (Россия), «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкциями производителя тест-систем.

Расчет концентраций корректировали с учетом гемодилюции по формуле:

$$C = Ca \cdot Ht0 / Hta,$$

где С - скорректированное значение, Ca - актуальное значение, Ht0 - исходный гематокрит, Hta - гематокрит на соответствующем этапе.

Оценку клеточного звена системы иммунитета проводили с помощью проточного цитометра Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США) в течение часа после забора крови. Для фенотипирования клеток крови на проточном цитометре использовали моноклональные антитела (Invitrogen Corporation, США). Определяли показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров (CD4+, CD4+CD25+, CD8+, CD8+CD25+, CD25+, CD19+), экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах (CD11b+, CD11c+).

*Характеристика пациентов.* В исследование включено 60 пациентов, находившихся на плановом хирургическом лечении в отделении кардиохирургии УЗ «ВОКБ», которым проводилась операция на открытом сердце. Из них: мужчин - 43 (71,6%), женщин - 17 (28,3%). Средний возраст пациентов составил 60,1±8,25 лет.

Пациенты методом ограниченной рандомизации были распределены в три группы по 20 человек. Первую группу составили пациенты, которым проводилось оперативное вмешательство на работающем сердце (РС), вторую группу составили пациенты, оперированные с использованием искусственного

кровообращения (группа ИК), третью группу составили пациенты, которым во время ИК проводили сеанс гемокарбоперфузии (ИК+ГКП).

Риск планируемых оперативных вмешательств в группах оценен по шкале EuroSCORE II (<http://www.euroscore.org/calc.html>). Достоверных различий между группами по данному показателю получено не было.

*Искусственное кровообращение* проводилось на аппарате Terumo Advanced Perfusion Systeem 1. Для аппарата ИК использовался контур Sorin Group с покрытием Ph.i.s.i.o (Phosphoryl choline inert surphase). Для первичного заполнения контура аппарата ИК использовался 10% альбумин 400 мл, 15% маннитол 300 мл, 4% раствор  $\text{NaHCO}_3$  100 мл, 6% гидроксипропилкрахмал 400, 500 мл раствора Рингера. Интраоперационно всем пациентам вводили метилпреднизолон в дозе 1000 мг однократно. Длительность ИК составила  $126,5 \pm 23,95$  минут в группах ИК и ИК+ГКП без различий между группами.

*Гемокарбоперфузия во время ИК* проведена в соответствии с разработанной нами инструкцией по применению («Метод вторичной профилактики последствий хирургических вмешательств, связанных с операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения» № 047-0615 от 18 июня 2015 г.). Для проведения ГКП во время ИК использовалось устройство массообменное для гемоперфузии «ТЕМОСБЕЛ» однократного применения (Республика Беларусь). Гемокарбоперфузия проводилась посредством соединения сброса артериального фильтра и жесткого резервуара аппарата искусственного кровообращения с гемосорбентом. Скорость перфузии крови составляла от 70 до 100 мл/мин. Процедуру сорбции начинали через 30-50 минут после начала работы аппарата искусственного кровообращения. Общий объем перфузированной крови за один сеанс составлял 1,5-2 объема циркулирующей крови.

*Дополнительная терапия.* В послеоперационном периоде пациентам всех групп проводили антибиотикотерапию, лечение сердечной патологии и посиндромную терапию согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. В послеоперационном ведении пациентов не использовались какие-либо иммунокорректирующие лекарственные средства и процедуры.

*Статистический анализ* результатов исследования производился с использованием аналитических пакетов пакета прикладных программ «Statistica» (Version 10.0) и «Excel 2010». Для проверки нормальности распределения изучаемых признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова. К количественным признакам, имеющим нормальное распределение, применяли параметрические методы и использовали t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (S) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медианы



Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ) с интерквартильным размахом (25%-75%) – для не подчиняющихся нормальному распределению значений.

К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, а также к качественным признакам применяли непараметрические методы и использовались критерии Манна-Уитни, Уилкоксона. Для сравнения более двух различий в зависимых группах использовали критерий Фридмана, а затем непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейсла. Для выявления корреляционных взаимосвязей использовали метод ранговых корреляций Спирмена. Для анализа достоверности различий относительных величин использовали точный двусторонний критерий Фишера. Уровень достоверности нулевой гипотезы ( $p$ ) для принятия решения о значимости полученных результатов статистической обработки во всех тестах был принят равным или менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Влияние кардиохирургических вмешательств на иммунологические показатели пациентов

*Иммунологические показатели пациентов, оперированных на работающем сердце (группа PC).* В первые сутки после операции у пациентов, оперированных на работающем сердце, отмечалось увеличение количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево. На 5-6 сутки после операции количество лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов снижалось, но не достигало дооперационных значений.

При оценке абсолютных количеств  $CD4^+$ ,  $CD4+CD25^+$ ,  $CD8+CD25^+$  клеток в крови пациентов до операции и в послеоперационном периоде различий выявлено не было (таблица 1). Количество  $CD25^+$  клеток уменьшалось на 5-6 сутки по сравнению с первыми послеоперационными сутками. В эти сроки выявлено уменьшение количества  $CD19^+$  клеток, что может указывать на снижение активности гуморального иммунитета.

Различий уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 в сыворотке крови данных пациентов в периоперационном периоде выявлено не было. Уровень ИЛ-6 возрастал в первые сутки после операции (с 10,73 (6,46; 16,68) пг/мл до 160,5 (79,37; 251,59) пг/мл,  $p<0,001$ ). На 5-6 сутки уровень ИЛ-6 снижался (50,32 (37,05; 68,7) пг/мл,  $p<0,05$ ), но не достигал дооперационных значений. Статистически значимых различий концентраций C3 и C4 компонента комплемента, как в первые сутки, так и на 5-6 сутки послеоперационного периода выявлено не было.

Таблица 1. - Показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров у кардиохирургических пациентов, оперированных на работающем сердце

Показатели	Этапы наблюдения			p
	До операции (кл/мкл)	После операции		
		1 сутки (кл/мкл)	5-6 сутки (кл/мкл)	
CD4+	1109,05 (859,42; 1527,87)	980,63 (790,07; 1234,96)	947,63 (719,56; 1399,27)	0,608
CD4+CD25+	227,21 (157,09; 367,56)	327,65 (294,28; 391,89)	249,27 ( 205,37; 531,04)	0,801
CD8+	764,31 (452,62; 1056,03)	689,4 (499,22; 811,11)	521,61 (321,13; 704,27)	0,368
CD8+CD25+	82,67 (54,03; 198,38)	231,58 (164,95; 293,19)	113,25 (77,55; 145,52)	0,126
CD25+	368,51 (173,3; 499,49)	376,58 (328,93; 515,21)	336,83 (224,09; 585,02)	0,049 p <sub>2-3</sub> =0,038
CD19+	193,37 (128,01; 345,54)	178,88 (129,51; 217,26)	163,28 (91,65; 222,99)	0,01 p <sub>1-2</sub> =0,013; p <sub>1-3</sub> =0,014

Примечания -

1.  $p_{1-2}$  - различия показателей до операции и первых суток после операции,
2.  $p_{2-3}$  - различия показателей первых и 5-6 суток после операции,
3.  $p_{1-3}$  - различия показателей до операции и 5-6 суток после операции.

Установлено, что у пациентов, оперированных на РС, в первые сутки после операции возросла экспрессия лейкоцитарных адгезинов CD11b+: с 1283,2 (909,19; 1598,01) кл/мкл исходно до 3193,41 (2167,06; 5008,86) кл/мкл ( $p=0,0008$ ), которая на 5-6 сутки снизилась до 2141,3 (1471,22; 3521,34) кл/мкл, но оставалась выше по сравнению с дооперационными значениями ( $p=0,02$ ).

*Иммунологические показатели пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения (группа ИК).* У пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК, в первые сутки послеоперационного периода отмечался лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг, которые уменьшались к 5-6 суткам после операции. При оценке абсолютных количеств CD4+, CD8+, CD4+CD25, CD8+CD25+, CD25+ клеток крови отмечено их уменьшение в первые сутки послеоперационного периода. В то же время у этих пациентов наблюдалось увеличение количества CD19+ в первые сутки, которое уменьшалось к 5-6 суткам послеоперационного периода (таблица 2).

Таблица 2. - Показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров у кардиохирургических пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК

Показатели	Этапы наблюдения			p
	До операции (кл/мкл)	После операции		
		1 сутки (кл/мкл)	5-6 сутки (кл/мкл)	
CD4+	1042 (803,07; 1530,89)	539,37 (359,67; 876,88)	873,22 (716,11; 1405,17)	0,001 p <sub>1-2</sub> =0,0013; p <sub>1-3</sub> =0,56; p <sub>2-3</sub> =0,0026
CD4+CD25+	247,9 (191,77; 313,74)	113,32 (72,4; 234,86)	212,25 (150,35; 489,16)	0,036 p <sub>1-2</sub> =0,127; p <sub>1-3</sub> =0,28; p <sub>2-3</sub> =0,0028
CD8+	791,53 (447,63; 1036,1)	425,26 (199,08; 505,96)	519,27 (357,97; 690,45)	0,005 p <sub>1-2</sub> =0,039; p <sub>1-3</sub> =0,034; p <sub>2-3</sub> =0,24
CD8+CD25+	115,97 (31,69; 181,27)	20,64 (1,01; 56,62)	92,26 (50,68; 140,28)	0,042 p <sub>1-2</sub> =0,034; p <sub>1-3</sub> =0,88; p <sub>2-3</sub> =0,062
CD25+	303,93 (190,33; 471,11)	152,86 (84,24; 335, 19)	261,98 (187,66; 630,17)	0,04 p <sub>1-2</sub> =0,052; p <sub>1-3</sub> =0,62; p <sub>2-3</sub> =0,043
CD19+	157,2 (26,4; 240,23)	532,7 (0; 1162,75)	214,2 (0; 519,32)	0,021 p <sub>1-2</sub> =0,022; p <sub>1-3</sub> =0,545; p <sub>2-3</sub> =0,037

Примечания -

1.  $p_{1-2}$ - различия показателей до операции и первых суток после операции,
2.  $p_{2-3}$ - различия показателей первых и 5-6 суток после операции,
3.  $p_{1-3}$ - различия показателей до операции и 5-6 суток после операции.

Уровень ИЛ-1 $\beta$  у обследованных пациентов достоверно не изменялся. Уровень ИЛ-2 возрастал в первые сутки послеоперационного периода (с 2,41 (1,39; 2,79) пг/мл до 4,69 (3,16; 7,02) пг/мл), ( $p=0,001$ ), а к 5-6 суткам (3,08 (2,29; 3,83) пг/мл) не отличался от дооперационного уровня ( $p=0,003$ ). Уровень ИЛ-6 в первые сутки после операции резко возрастал с 4,93 (2,39; 10,84) пг/мл до 109,45 (90,6; 131,44) пг/мл ( $p=0,0001$ ). На 5-6 сутки уровень ИЛ-6 снижался до 37,57 (30,01; 55,43) пг/мл ( $p<0,05$ ), но не достигал предоперационных значений.

В первые сутки послеоперационного периода отмечалось увеличение концентрации С3 компонента комплемента с 799,59 (694,49; 811,54) г/л до 1035,95 (986,11; 1079,53) г/л ( $p=0,0001$ ) и С4 компонента комплемента с 430,05 (313,86; 537,37) до 559,09 (401,82; 666,98) г/л ( $p=0,01$ ).

У пациентов, оперированных в условиях ИК, в первые сутки послеоперационного периода увеличилась экспрессия лейкоцитарных адгезинов CD11b с 1340 (925,1; 1610,6) кл/мкл исходно до 3696 (2469,79; 5738,93) кл/мкл ( $p=0,0001$ ).

*Иммунологические показатели пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения с использованием гемокарбоперфузии (группа ИК+ГКП).* У пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК+ГКП, в первые сутки послеоперационного периода отмечался лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, которые уменьшались в 5-6 суткам после операции.

При оценке абсолютных количеств CD4+, CD8+, CD4+CD25+, CD8+CD25+, CD25+ клеток крови отмечено их уменьшение в первые сутки послеоперационного периода и прирост к 5-6 суткам (кроме CD8+CD25+, по которым различий в послеоперационном периоде не выявлено). Наблюдалось увеличение количества CD19+ клеток в 1-е и 5-6 сутки послеоперационного периода по сравнению с дооперационными значениями (таблица 3).

Таблица 3. - Показатели фенотипа лимфоцитов и активационных маркеров у кардиохирургических пациентов, оперированных на сердце, в условиях ИК с использованием ГКП

Показатели	Этапы наблюдения			p
	До операции (кл/мкл)	После операции		
		1 сутки (кл/мкл)	5-6 сутки (кл/мкл)	
CD4+	1109,01 (897,11; 1613,47)	238,74 (178,55; 462,97)	1040,49 (866,46; 1761,23)	0,000 p <sub>1-2</sub> =0,0001; p <sub>1-3</sub> =0,14; p <sub>2-3</sub> =0,0001
CD4+CD25+	246,13 (150,1; 279,44)	13,79 (8,61; 29,36)	48,45 (26,86; 98,27)	0,000 p <sub>1-2</sub> =0,0001; p <sub>1-3</sub> =0,0001; p <sub>2-3</sub> =0,0027
CD8+	693,69 (636,86; 740,46)	230,43 (143,65; 304,12)	468,82 (363,05; 918,72)	0,000 p <sub>1-2</sub> =0,0001; p <sub>1-3</sub> =0,554; p <sub>2-3</sub> =0,0001
CD8+CD25+	133,85 (87,18; 189,59)	0 (0,0)	0 (0; 65,15)	0,000 p <sub>1-2</sub> =0,0001; p <sub>1-3</sub> =0,0001; p <sub>2-3</sub> =0,199
CD25+	363,3 (262,05; 517,79)	14,11 (10,19; 32,83)	48,45 (28,02; 100,79)	0,000 p <sub>1-2</sub> =0,0001; p <sub>1-3</sub> =0,0001; p <sub>2-3</sub> =0,128
CD19+	274,27 (158,18; 487,86)	729,93 (500,69; 1021,35)	898,6 (682,91; 1230,75)	0,000 p <sub>1-2</sub> =0,0005; p <sub>1-3</sub> =0,0003; p <sub>2-3</sub> =0,587

Примечания -

1.  $p_{1-2}$ - различия показателей до операции и первых суток после операции,
2.  $p_{2-3}$ - различия показателей первых и 5-6 суток после операции,
3.  $p_{1-3}$ - различия показателей до и 5-6 суток после операции.

Различий в уровнях адгезинов у пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК+ГКП, по сравнению с исходными показателями выявлено не было.

Таким образом, полученные данные указывают на активацию системного воспалительного ответа, выраженность которого у кардиохирургических пациентов преобладает в группе ИК.

### **Сравнительная клиничко-лабораторная эффективность и безопасность интраоперационной гемокарбоперфузии при искусственном кровообращении**

Общий показатель, характеризующий тяжесть состояния пациента и выраженность СВО, рассчитанный по системе SOFA, наиболее высоким был в группе ИК и составил 5 (4; 5,25) баллов, что выше, чем в группах ИК+ГКП ( $p=0,0001$ ) и РС ( $p=0,0001$ ). Данный показатель в группе ИП+ГКП составил 2 (1; 3) балла, наименьший был в группе РС - 1,5 (1; 2) балла, различий между группами не выявлено ( $p=0,15$ ).

Пациенты всех групп в первые сутки послеоперационного периода находились в ясном сознании, не нуждались в инотропной и вазопрессорной поддержке, самостоятельно дышали атмосферным воздухом. Оценка по шкале Глазго составила 15 баллов.

Установлено, что между группами пациентов имелись достоверные различия по респираторному и сердечному индексу (таблица 4).

Таблица 4. - Респираторный и сердечный индекс у пациентов после операций в первые сутки после операции на сердце

Группы (метод лечения)	Показатели	
	Респираторный индекс	Сердечный индекс
1. РС	533,33 (497,62; 567,86)	11,98; (8,09; 13,08)
2. ИК	361,9 (317,86; 361,9) *	12,78 (11,45; 13,92) *
3. ИК+ГКП	476,19 (448,81; 501,19) *, **	7,59 (6,95; 8,66) *, **

Примечания. -

1. \* -  $p<0,05$  - достоверность различий между группами 1-2, 1-3,
2. \*\* -  $p<0,05$  - достоверность различия между группами 2-3.

Наиболее высокий респираторный индекс был в группе РС, что, вероятнее всего, связано с сохранением кровообращения по малому кругу во время операции на работающем сердце. Самый низкий показатель респираторного индекса наблюдался в группе ИК, что указывает на снижение доставки кислорода в кровь и связано с нарушением проницаемости гемато-альвеолярного барьера, вызванным ИК. В группе ИК+ГКП респираторный индекс был больше, чем в

группе ИК, следовательно, ГКП способствовала минимизации неблагоприятного воздействия ИК на газообмен.

Наименьший сердечный индекс был отмечен в группе ИК+ГКП, а наибольший в группе ИК, что указывает на положительное влияние ГКП на кровообращение в раннем послеоперационном периоде.

Проводимое в течение недели после операции на сердце мониторирование нарушений ритма и проводимости выявило их наличие у 25% (5/20) пациентов в группе РС, у 15% (3/20) в группе ИК, и у 15% (3/20), оперированных в условиях ИК+ГКП, без статистически значимых различий между группами.

Накопление жидкости в одной или двух плевральных полостях, потребовавшее в ряде случаев выполнения пункции плевральной полости, отмечалось у 25% (5/20) пациентов группы ИК, у 5% (1/20) в группе ИК+ГКП, у 20% (4/20) в группе РС ( $p > 0,05$ ).

Побочных реакций при проведении ГКП не наблюдали. Объем послеоперационной кровопотери за первые сутки послеоперационного периода составил: в группе ИК+ГКП - 700,00 (437,50; 925,00) мл, в группе ИК - 775,00 (675,00; 1112,50) мл, в группе РС - 600 (500; 700) мл. Объем кровопотери в группах ИК и ИК+ГКП не различался, но был выше по сравнению с группой РС ( $p < 0,05$ ). Инфекционных осложнений у исследуемых пациентов не было.

Нами проведена сравнительная оценка изменений показателей общего и биохимического анализов крови пациентов разных групп. Исходно (до операции) различий по указанным показателям между группами выявлено не было. В послеоперационном периоде в группе пациентов, оперированных на сердце с применением ИК, увеличение количества лейкоцитов было большим, чем в группе РС  $(10,85 (9,53; 11,48) \cdot 10^9/\text{л}$  против  $6,45 (2,53; 9,7) \cdot 10^9/\text{л}$ ), ( $p = 0,001$ ), и в группе ИК+ГКП  $(10,85 (9,53; 11,48) \cdot 10^9/\text{л}$  против  $7,10 (4,48; 8,3) \cdot 10^9/\text{л}$ ), ( $p = 0,005$ ). В абсолютных цифрах наибольший прирост палочкоядерных нейтрофилов наблюдался в группе ИК  $(1,81 (1,43; 2,6) \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,01$ ), тогда как в группе ИК+ГКП увеличение их количества было наименьшим  $(1,16 (0,7; 1,51) \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,01$ ).

У пациентов, оперированных в условиях ИК, в том числе и с использованием ГКП наблюдалось снижение абсолютного количества лимфоцитов  $(-0,08 (-0,81; 0,18) \cdot 10^9/\text{л}$  и  $(-0,23 (-1,7; 0,06) \cdot 10^9/\text{л})$ , соответственно, ( $p = 0,001$ ) в отличие от пациентов, оперированных на РС  $(0,97 (0,22; 1,75) \cdot 10^9/\text{л}$ , ( $p = 0,0001$ )).

В группах ИК и ИК+ГКП отмечалось достоверно меньшее количество тромбоцитов по сравнению с группой РС:  $105,00 (85,00; 145,75) \cdot 10^9/\text{л}$  и  $130,50 (89,75; 161,25) \cdot 10^9/\text{л}$ , соответственно, против  $152,50 (134,50; 217,25) \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ). Различий между группами ИК и ИК+ГКП по этому показателю выявлено не было.

2020-04-14



В послеоперационном периоде в группе ИК отмечалось более высокое содержание общего билирубина и креатинина, аланинаминотрансферазы в сыворотке крови пациентов по сравнению с группами РС и ИК+ГКП (таблица 5).

Таблица 5. – Концентрации креатинина, общего билирубина в сыворотке крови пациентов в первые сутки после оперативного лечения

Показатели	Группы (метод лечения)		
	ИК+ГКП	ИК	РС
Креатинин, ммоль/л	0,098 (0,087; 0,102)	0,121 (0,108; 0,13) *	0,096 (0,08; 0,11) **
Билирубин, ммоль/л	18,4 (15,675; 21)	34,15 (24,13; 47,53) *	17,75 (15,8; 22,26) **
АлАТ, Ед/л	8 (1; 13,25)	26,5 (12; 36) *	12 (-0,5; 15) **

Примечания:

1. \*- различия по отношению к группе ИК+ГКП ( $p<0,05$ ),
2. \*\*- различие по отношению к группе ИК ( $p<0,05$ ).

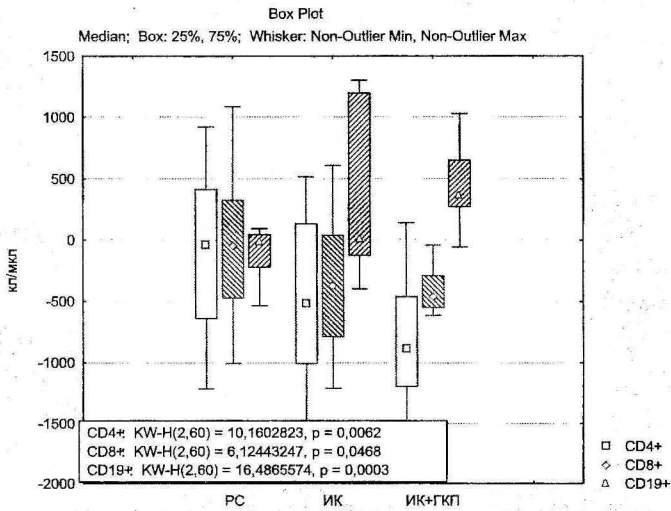
Таким образом, на основании оценки состояния пациентов по шкале SOFA, данных инструментальных и лабораторных исследований, нами доказано, что проведение сеанса гемокарбоперфузии во время ИК у данной группы кардиохирургических пациентов оказывало положительный клинико-лабораторный эффект и не сопровождалось какими-либо возможными осложнениями.

### **Интраоперационная гемокарбоперфузия, как метод иммунокоррекции системного воспаления при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения**

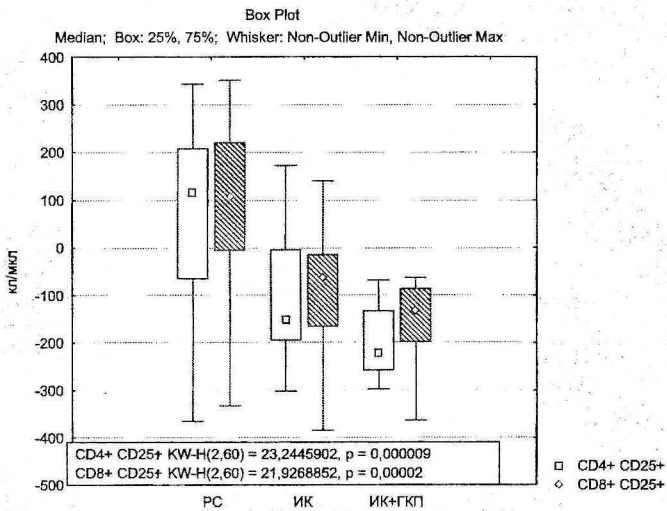
*Проведена сравнительная оценка динамики иммунологических показателей у кардиохирургических пациентов трех групп.*

Выявлено, что количество клеток CD4+, CD4+CD25+, CD8+, CD8+CD25+ в группах ИК и ИК+ГКП снижалось по сравнению с дооперационным уровнем, тогда как в группе РС такого не наблюдалось (рисунок 1, рисунок 2). Количество CD19+ клеток в группах с использованием ИК к первым суткам увеличивалось (рисунок 1).

Экспрессия CD11b+ адгезина была меньшей в группе ИК+ГКП (124,6 (-221,01; 878,52) кл/мкл) по сравнению с группами ИК (2651,2 (1238,33; 4280,94) кл/мкл) и РС (1970,43 (817,45; 3609,72) кл/мкл), ( $p=0,001$ ). Различий по экспрессии CD11b к 5-6 суткам выявлено не было. В группе ИК на первые сутки послеоперационного периода наблюдался больший прирост уровня ИЛ-2 (2,41 (1,09; 4,18) пг/мл) по сравнению с группами РС (0,21 (-0,67; 1,24) пг/мл) и ИК+ГКП (0,01 (-0,59; 1,39) пг/мл), ( $p=0,001$ ).



**Рисунок 1. Разница между количествами CD4+, CD8+, CD19+ клеток у кардиохирургических пациентов в первые сутки после операции и до операции**



**Рисунок 2. Разница между количествами CD4+CD25+, CD8+CD25+ клеток у кардиохирургических пациентов в первые сутки после операции и до операции**

Большее увеличение концентрации ИЛ-6 отмечалось в группе РС (150,31 (70,75; 236,49) пг/мл) по сравнению с группой ИК (105,79 (82,43; 127,48) пг/мл),  $p=0,001$ . Различий по динамике ИЛ-6 между группами ИК и ИК+ГКП не выявлено ( $p=0,054$ ).

Достоверных различий динамики уровня С4 компонента комплемента между группами не выявлено. Максимальное увеличение С3 компонента комплемента наблюдалось в группе ИК (219,78 (165,51; 354,29)), меньшее - в группе РС (-16,21 (-287,23; 252,55)) и в группе ИК+ГКП (136,31 (36,84; 244,72)).

*Изучена взаимосвязь иммунологических и клинических показателей у кардиохирургических пациентов* в первые сутки послеоперационного периода. Выявлена прямая корреляционная связь концентрации ИЛ-2 с содержанием креатинина в сыворотке крови ( $R=0,3$ ;  $p=0,02$ ), а так же с сердечным индексом ( $R=0,45$ ;  $p=0,0003$ ) и суммарной оценкой тяжести состояния по шкале SOFA ( $R=0,31$ ;  $p=0,02$ ).

Повышение уровня ИЛ-6 к первым суткам послеоперационного периода было связано с уменьшением сердечного индекса ( $R=0,31$ ;  $p=0,02$ ), однако, сопровождалось большей частотой эпизодов нарушения ритма сердца в послеоперационном периоде ( $R=0,33$ ;  $p=0,02$ ).

Повышение С3 компонента комплемента в первые сутки после операции было связано со снижением парциального давления кислорода артериальной крови ( $R=0,28$ ;  $p=0,03$ ), увеличением сердечного индекса ( $R=0,63$ ;  $p=0,000$ ), ростом риска неблагоприятного исхода по шкале SOFA ( $R=0,45$ ;  $p=0,0003$ ), и частотой пункций плевральных полостей в послеоперационном периоде ( $R=0,29$ ;  $p=0,02$ ).

Количество молекул адгезии CD11b+ коррелировало с уровнем креатинина ( $R=0,26$ ;  $p=0,04$ ) и сердечным выбросом ( $R=0,38$ ;  $p=0,003$ ). Выявлена обратная связь между количеством CD19+ клеток и парциальным давлением кислорода артериальной крови ( $R=0,27$ ;  $p=0,03$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлено, что иммунный статус кардиохирургических пациентов, оперированных на РС, характеризовался повышением послеоперационного количества лейкоцитов ( $p=0,0002$ ) и абсолютного количества палочкояденых нейтрофилов ( $p=0,0002$ ), уменьшением количества CD19+ клеток ( $p=0,013$ ), повышением концентрации лейкоцитарных адгезинов CD11b+ ( $p=0,0007$ ), повышением концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови ( $p=0,0001$ ). К 5-6 суткам общее количество лейкоцитов в крови снижалось ( $p=0,03$ ), как и абсолютное

количество палочкоядерных нейтрофилов ( $p=0,001$ ), уменьшался уровень ИЛ-6 ( $p=0,0001$ ) [4-A].

2. У кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК, в первые сутки после операции наблюдалось увеличение количества лейкоцитов ( $p=0,0001$ ), палочкоядерных нейтрофилов ( $p=0,0001$ ), понижение количества CD4+ ( $p=0,001$ ), CD8+ ( $p=0,004$ ), CD8+CD25+ ( $p=0,03$ ), повышение количества CD19+ ( $p=0,02$ ) клеток, рост концентраций ИЛ-2 ( $p=0,001$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,0001$ ). В первые сутки послеоперационного периода отмечалось увеличение концентрации С3 ( $p=0,0001$ ) и С4 ( $p=0,01$ ) компонентов комплемента. У пациентов, оперированных в условиях ИК, в послеоперационном периоде увеличивался уровень экспрессии лейкоцитарных адгезинов CD11b+ ( $p=0,0001$ ). К 5-6 суткам возрастало количество CD4+ ( $p=0,003$ ), CD4+CD25+ ( $p=0,03$ ) клеток, понижалось количество CD19+ ( $p=0,04$ ), уменьшались концентрации ИЛ-2 ( $p=0,003$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,001$ ). Эти данные указывают на активацию системного воспалительного ответа [1-A, 2-A, 4-A, 5-A].

3. При интраоперационном использовании гемокарбоперфузии в условиях ИК в первые сутки после операции обнаружено увеличение количества лейкоцитов ( $p=0,0001$ ), палочкоядерных нейтрофилов ( $p=0,0001$ ), понижение количества CD4+ ( $p=0,0001$ ), CD8+ ( $p=0,0001$ ), CD4+CD25+ ( $p=0,0001$ ), CD8+CD25+ ( $p=0,0001$ ) клеток, повышение количества CD19+ ( $p=0,0005$ ) клеток, повышением уровня ИЛ-6 ( $p=0,0001$ ), С4 компонента комплемента ( $p=0,002$ ). У пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК с применением ГКП, не выявлено различий в уровнях адгезинов до и после операции. К 5-6 суткам послеоперационного периода отмечалось повышение количества CD4+ ( $p=0,0001$ ), CD8+ ( $p=0,0001$ ), CD4+CD25+ ( $p=0,03$ ) и уменьшение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови ( $p=0,0001$ ) [4-A, 6-A].

4. Выявлено, что интраоперационная гемокарбоперфузия оказывает положительный иммунорегуляторный эффект и снижает интенсивность системного воспалительного ответа. В группе ИК+ГКП и РС прирост лейкоцитов ( $p=0,0004$ ) и палочкоядерных нейтрофилов ( $p=0,0009$ ) в первые сутки операции был меньше, чем в группе ИК. Выявлены различия между группами по количеству CD4+, CD8+, CD4+CD25+, CD8+CD25+ клеток в первые сутки после операции: наименьшее количество данных клеток наблюдалось в группе ИК+ГКП, что косвенно указывает на снижение активности Т-клеточного звена системы иммунитета, участвующей в формировании СВО. В группах ИК+ГКП и РС в первые сутки послеоперационного периода наблюдался меньший прирост уровня ИЛ-2 по сравнению с группой ИК ( $p=0,0002$ ). Наименьшее повышение концентрации ИЛ-6 отмечено в группе ИК, наибольшее - в группе ИК+ГКП ( $p<0,05$ ). Количество CD11b+ в первые сутки после операции было наименьшим в

группе ИК+ГКП ( $p=0,0002$ ). Минимальное увеличение концентрации СЗ компонента комплемента в первые сутки после операции наблюдалось в группе ИК+ГКП и РС по сравнению с группой ИК ( $p=0,0001$ ) [2-А, 4-А].

5. Доказана клиничко-лабораторная эффективность интраоперационной гемокарбоперфузии при искусственном кровообращении. Показатель шкалы SOFA в группе ИП+ГКП был ниже по сравнению с группой ИК ( $p=0,0001$ ). В группе ИК по сравнению с группами ИК+ГКП выявлены наибольшие отклонения в клиническом статусе пациентов, степень тяжести которых коррелировала с изучаемыми иммунологическими показателями, что свидетельствует о способности ГКП снижать интенсивность СВО при искусственном кровообращении. Проведение сеанса гемокарбоперфузии у обследованных кардиохирургических пациентов во время искусственного кровообращения не сопровождалось какими-либо осложнениями [3-А, 7-А].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Для иммунокоррекции системного воспалительного ответа у кардиохирургических пациентов рекомендовано применение «Метода вторичной профилактики последствий хирургических вмешательств, связанных с операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения» № 047-0615 от 18 июня 2015 года [8-А].

Разработанный метод может быть использован в комплексе медицинских услуг для профилактики СВО, связанного с операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Метод предназначен для применения в стационарах учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь кардиохирургическим пациентам.

Результаты исследования внедрены в клиническую работу УЗ «Витебской областной клинической больницы», учебный процесс УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

## Список публикаций соискателя

### Статьи в рецензируемых журналах

1-А. Выхристенко К. С. Роль системы иммунитета в воспалении после искусственного кровообращения / К. С. Выхристенко, О. В. Смирнова, Д. К. Новиков, А. А. Зеньков // Медицинские новости. - 2012. - №6 (213). - С. 25-28.

2-А. Выхристенко, К. С. Активация факторов врожденного иммунитета при искусственном кровообращении у кардиохирургических пациентов / К. С. Выхристенко, О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2014. - № 1. - С. 8-14.

3-А. Выхристенко К. С. Клинико-лабораторная эффективность интраоперационной гемокарбоперфузии при искусственном кровообращении / К. С. Выхристенко, О. В. Смирнова // Вестник ВГМУ. - 2015. - №4. - С. 72-77.

4-А. Выхристенко, К.С. Интраоперационная гемокарбоперфузия как метод иммунокоррекции нарушений связанных с операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения / К. С. Выхристенко, О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2015. - № 1. - С. 105-111.

### Статьи в сборниках

5-А. Выхристенко К. С. Реакция системы иммунитета пациента на хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения // Медицинская наука: достижения и перспективы. - М.: ООО «МИА-МЕД», 2014. - С. 179.

6-А. Выхристенко К. С., Смирнова О. В. Хирургическое вмешательство с искусственным кровообращением индуцирует воспалительный ответ и иммунодефицит у пациента // Инновации в медицине и фармации 2014. - Минск: БГМУ, 2014. - С. 46.

7-А. Выхристенко К. С., Изотов Д. И. Клинико-лабораторная эффективность интраоперационной гемокарбоперфузии при искусственном кровообращении // Актуальные вопросы современной медицины и фармации. - Витебск: ВГМУ, 2015. - С. 72.

### Инструкция по применению

8-А. Метод вторичной профилактики последствий хирургических вмешательств, связанных с операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения / Выхристенко К. С., Смирнова О. В., Зеньков А. А., Концевой А. В., Тимкин И. С., Жукова О. Э., Конопелько О. В, утв. 18 июня 2015 г. ; рег. № 047-0615. – Витебск, 2015. – 4 с.



## РЕЗЮМ

Вихрысценка Кірыл Сяргеевіч

**Імунакарэкцыя сістэмнага запалення гемакарбаперфузіяй пры штучнам кровазвароце ў кардыяхірургічных пацыентаў**

**Ключавыя словы:** сістэмы запаленчы адказ, імунакарэкцыя, гемакарбаперфузія, штучны кровазварот.

**Мэта работы:** распрацоўка і ацэнка эфектыўнасці метаду імунакарэкцыі сістэмнага запаленчага адказу гемакарбаперфузіяй пры аперацыях на сэрцы ва ўмовах штучнага кровазвароту ў кардыяхірургічных пацыентаў.

**Метады:** клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, імуналагічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна**

Упершыню праведзена параўнальная ацэнка клінічнага і імуннага статусу пацыентаў пасля аперацыі на сэрцы. Вызначалі канцэнтрацыі ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІНФ- $\gamma$ , С3 і С4 кампанентаў камплементу, колькасць клетак, якія нясуць CD4+, CD8+, CD25+, CD4+ CD25+, CD8+ CD25+, CD19+, CD11b+. У пацыентаў, якія перанеслі каранарнае шунтаванне на працуючым сэрцы памяншалася колькасць CD19+ клетак, узвышаліся экспрэсія CD11b+ і канцэнтрацыя ІЛ-6. У пацыентаў, аперыраваных ва ўмовах штучнага кровазвароту, паніжалася колькасць CD4+, CD8+, CD8+ CD25+, павышалася колькасць CD19+ клетак, павялічвалася канцэнтрацыя ІЛ-2, ІЛ-6 і С3, С4 кампанентаў камплементу, павялічваўся ўзровень экспрэсіі лейкацытарных адгезінаў CD11b+.

Упершыню распрацаваны і клінічна апрабаваны метады імунакарэкцыі сістэмнага запалення ў кардыяхірургічных пацыентаў, якія заключаўся ў інтраоперацыйным правядзенні сеансу гемакарбаперфузіі. Гемакарбаперфузія ў час штучнага кровазвароту аказала станоўчы клінічна-лабараторны эфект. Гемакарбаперфузія ў час штучнага кровазвароту памяншае колькасць CD4+, CD8+, CD25+ клетак, памяншае экспрэсію адгезіна CD11b, паніжае канцэнтрацыю С3 кампанента камплементу, ІЛ-2 і павышае ўтрыманне ІЛ-6. Вяўлена сувязь паміж дынамікай імуналагічных і клінічных паказчыкаў пацыентаў у першыя суткі пасляоперацыйнага перыяду.

**Вобласць прымянення:** імуналогія, кардыяхірургія.

## РЕЗЮМЕ

Выхристенко Кирилл Сергеевич

### **Иммунокоррекция системного воспаления гемокарбоперфузией при искусственном кровообращении у кардиохирургических пациентов**

**Ключевые слова:** системный воспалительный ответ, иммунокоррекция, гемокарбоперфузия, искусственное кровообращение.

**Цель работы:** разработка и оценка эффективности метода иммунокоррекции системного воспалительного ответа гемокарбоперфузией при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения у кардиохирургических пациентов.

**Методы:** клинические, лабораторные, инструментальные, иммунологические, статистические.

### **Полученные результаты и их научная новизна**

Впервые проведена сравнительная оценка клинического и иммунного статуса пациентов после операции на сердце, с определением концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ , С3 и С4 компонентов комплемента, количества клеток несущих CD4+, CD8+, CD25+, CD4+ CD25+, CD8+ CD25+, CD19+, CD11b+. У пациентов, перенесших коронарное шунтирование на работающем сердце, уменьшилось количество CD19+ клеток, повысилась экспрессия CD11b+ и концентрация ИЛ-6. У пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, снижалось количество CD4+, CD8+, CD8+CD25+, повышалось количество CD19+ клеток, увеличивались концентрации ИЛ-2, ИЛ-6 и С3, С4 компонентов комплемента, уровень экспрессии лейкоцитарных адгезинов CD11b+.

Впервые разработан и клинически апробирован метод иммунокоррекции системного воспаления у кардиохирургических пациентов, заключающийся в интраоперационном проведении сеанса гемокарбоперфузии. Гемокарбоперфузия во время искусственного кровообращения оказала положительный клинико-лабораторный эффект, способствовала уменьшению количества CD4+, CD8+, CD25+ клеток, снижению экспрессии адгезина CD11b+, концентрации С3 компонента комплемента и ИЛ-2, повышению содержания ИЛ-6. Выявлена связь между положительной динамикой иммунологических и клинических показателей пациентов в первые сутки послеоперационного периода.

**Область применения:** иммунология, кардиохирургия.

# ABSTRACT

Vykhrystsenka Kiryl

## Hemocarbo-perfusion immunotherapy of systemic inflammation response during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac surgery

**Keywords:** systemic inflammatory response, immunotherapy, hemocarbo-perfusion, cardiopulmonary bypass.

**Objectives of the study:** To develop and evaluate the effectiveness of the hemocarbo-perfusion immunotherapy during cardiopulmonary bypass of systemic inflammation response in patients undergoing cardiac surgery.

**Methods:** clinical, laboratory, instrumental, immunological, statistics.

### The obtained results and their scientific novelty

For the first time, we carried out the evaluation of the clinical and immune status of patients having cardiac surgery. Concentration of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , C3 and C4 components of complement, the cells containing CD4, CD8, CD25, CD19, CD11b+ were studied. In patients after off pump coronary artery bypass grafting there was a decreased in the number of CD19+ cells, an increase of CD11b+ expression and IL-6 concentration. In patients after cardiopulmonary bypass there was a reduction of CD4+, CD8+, CD8+CD25+, an increase of CD19+ cells, an increases IL-2, IL-6, and C3 and C4 complement components concentration, increased level of leukocyte adhesins CD11b+ expression.

For the first time, the method of hemocarbo-perfusion immunotherapy of systemic inflammation response during cardiopulmonary bypass was developed and clinically tested in patients undergoing cardiac surgery. Hemocarbo-perfusion during cardiopulmonary bypass had positive clinical and laboratory effect. Hemocarbo-perfusion during cardiopulmonary bypass reduces CD4+, CD8+, CD25+ cells, reduces the CD11b+ expression, complement component C3 and IL-2 concentration, but increases IL-6 content. There was a significant correlation between the dynamics of immunological and clinical pattern of patients.

**Application area:** immunology, cardiac surgery.

Библиотека ВГМУ



49792a  
Библиотека  
Учреждение образования  
"Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет"

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Научный  
руководитель:**

**Смирнова Оксана Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Официальные  
оппоненты:**

**Кундер Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и ревматологии УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Булавкин Валерий Павлович**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургии ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», руководитель Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии»

**Оппонирующая  
организация:**

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Защита состоится 15 декабря 2016 года на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.04 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, проспект Фрунзе, 27, E-mail: all-sov-vgmu@mail.ru. Тел. 8-0212- 57-53-80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

И. о. ученого секретаря  
совета по защите диссертаций,  
доктор медицинских наук, профессор

Юпатов Г.И.

